

Con respecto a la prescripción de la dosis, se han reportado numerosas alertas a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios de reacciones graves por MTX debido a una confusión en la dosis administrada, al tomarla diaria en vez de semanal<sup>6</sup>, que es lo que ocurrió en nuestro caso.

Se debe tener mucha precaución al prescribir el MTX, sobre todo en los pacientes de edad avanzada, e informar no solo verbalmente, sino también obligatoriamente por escrito, de la dosis a administrar e insistir en la toma semanal tanto a los pacientes como a los familiares y a los profesionales de atención primaria, para así poder evitar complicaciones graves.

## Bibliografía

1. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100-4.
2. Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. *Clin Rheumatol.* 2007;26:84-7.
3. Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1051-5.

4. Gutiérrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:272-6.
5. Sáenz D, Ruiz FJ, Monón S, Mozota J, Marquina A. Neumonitis secundaria a metotrexato. *An Med Interna.* 2008;25:27-30.
6. Metotrexato por vía oral: reacciones adversas graves derivadas de la confusión en la dosis administrada. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. MUH (fv). [consultado 11 Nov 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH.11-2011.htm>

Lorena Expósito Pérez\*, Juan José Bethencourt Baute y Sagrario Bustabad Reyes

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Lorena.lep@hotmail.com](mailto:Lorena.lep@hotmail.com) (L. Expósito Pérez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.013>

## Triple therapy with non-biologic DMARDs for rheumatoid arthritis or biologic therapy. Is it the same?



### Triple terapia con FARME no biológico o tratamiento biológico para artritis reumatoide. ¿Son lo mismo?

The goals for rheumatoid arthritis (RA)—remission or low disease activity—are achieved through combination therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biologic therapy. DMARDs combination therapy achieve the goals in higher percentage than DMARD monotherapy<sup>1,2</sup>. Recently O'Dell et al. compared triple therapy with three non-biologic DMARDs, and biologic therapy with etanercept-methotrexate in RA<sup>3</sup>. This comparison is important for developing countries because the poor availability through social security<sup>4</sup>.

O'Dell and colleagues did not find significant differences in DAS28 (using erythrocyte sedimentation ratio, ESR or C reactive protein, CRP). Even DAS28 is considered the “gold standard” for evaluating disease activity, other clinical measures such as ultrasound or MRI might improve sensitivity for the targets in RA patients<sup>5-8</sup>. The study reported that patients receiving biologic therapy achieved American College of Rheumatology ACR50 and ACR70 almost 10% higher than triple therapy. Previous studies informed improved productivity of daily work<sup>8</sup> and slow or not radiographic progression in patients under biologics therapy, although the significance related with the structural differences is not clinically defined<sup>1,9,10</sup>. It is clear that there are benefits for patients receiving biologic therapy.

The clinical benefits of triple therapy previously mentioned are relevant in most RA patients when compared to efficacy of DMARD combination. This is especially an attractive treatment because of the lower cost of triple therapy compared to biologics, particularly in developing countries. Although we do not have official data related with social security in México, approximately 20% of RA patients covered by ISSSTE (11% of total Mexican population), and less than 5% of IMSS (59% of total Mexican population) are receiving a biologic therapy; Mexican population with no social security is a rare event to prescribe biologic therapy. However, although triple therapy can be more accessible than biologics, the latter treatment becomes necessary for at least in 20-30% of RA patients particularly when individual treatment is refractory to methotrexate.

Nonetheless, treatments with higher doses of methotrexate<sup>11,12</sup>, in combination with prednisone<sup>13</sup> or with another combination of DMARD, reduces the percentage of patients requiring biologics therapy<sup>1,14,15</sup>. We suggest that initial triple DMARDs therapy for RA as the first therapy for monotherapy non-responsive patients and biologics must be reserved for refractory triple DMARDs therapy.

## Bibliografía

1. Rantalaiho V, Kautiainen H, Korpela M, Hannonen P, Kaipiainen-Seppänen O, Möttönen T, et al., for the NEO-RACo Study Group. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis.* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203497. [Epub ahead of print].
2. Boers M, van Tuy L, van den Broek M, Kostense PJ, Allaart CF. Meta-analysis suggests that intensive non-biological combination therapy with step-down prednisolone (COBRA strategy) may also disconnect disease activity and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:406-9.
3. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S14-36.
4. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369:307-18.
5. Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: a Latin American perspective. *Reumatol Clin.* 2013;9:106-24.
6. Martínez-Martínez MU, Cuevas-Orta E, Reyes-Vaca G, Baranda L, González-Amaro R, Abud-Mendoza C. Magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis with complete remission treated with disease-modifying antirheumatic drugs or anti-tumour necrosis factor alpha agents. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:134-5.
7. Hernández-Núñez E, Cuevas-Orta E, Santillán-Guerrero E, Moreno-Valdés R, Sánchez-Arriaga A, Ávila-Sánchez JA, et al. Remisión sostenida en pacientes con artritis reumatoide agresiva. Estudio comparativo de abatacept y pacientes con 3 ó más fármacos modificadores de la enfermedad. *Reumatol Clin.* 2011; 7 Supl.:C1-CM022.
8. Sakellariou G, Scirè CA, Verstappen SM, Montecucco C, Caporali R. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional

- disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:245-9.
9. Furuya H, Kasama T, Isozaki T, Umemura M, Otsuka K, Isojima S, et al. Effect of TNF antagonists on the productivity of daily work of patients with rheumatoid arthritis. *J Multidiscip Healthc.* 2013;6:25-30.
  10. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577. [Epub ahead of print].
  11. Dhillon S. Intravenous Tocilizumab: A Review of Its Use in Adults with Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs.* 2013 [Epub ahead of print].
  12. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:364-71.
  13. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1094-9.
  14. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SMM, Tekstra J, Ton E, et al., on behalf of the Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156:329-39.
  15. de Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;72:72-8.

Carlos Abud-Mendoza\* y Marco U. Martínez-Martínez

Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P., México

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [c.abud@hotmail.com](mailto:c.abud@hotmail.com) (C. Abud-Mendoza).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.006>

## Meningoencefalitis criptocócica en una paciente con artritis reumatoide tratada con metotrexato y prednisona



### *Cryptococcal meningitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate and prednisone*

Sr. Editor:

El *Cryptococcus neoformans* es un hongo biotrófico encapsulado que es transmitido en forma de aerosol<sup>1</sup>. Su origen se ha identificado en el *Eucalyptus camaldulensis*, sus formas infectantes son las basidiosporas y las levaduras encapsuladas, y su vector de transmisión es el excremento seco de las aves, especialmente las palomas<sup>1</sup>. Las infecciones por criptococo se han encontrado comúnmente en personas inmunocomprometidas, con alteraciones en la inmunidad celular<sup>2</sup>. Desde la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficiencia (HAART), la incidencia de estas infecciones ha disminuido dramáticamente debido al mejor control virológico e inmunológico, dado por la disminución de la carga viral y el aumento en el recuento de linfocitos CD42. Se han reportado infecciones por criptococo en pacientes con historia de uso prolongado de glucocorticoides,

diabetes, enfermedad renal, terapia inmunosupresora, trasplante de órgano sólido, linfomas, sarcoidosis y linfopenia idiopática de CD42. Los casos de infección por criptococo en pacientes con artritis reumatoide (AR) se limitan a algunos trabajos, y en la revisión de la literatura realizada solo existen 3 casos reportados de criptococosis meníngea como el diagnóstico de ingreso. Presentamos el caso de una paciente joven con AR, quien no se encontraba en terapia biológica y comenzó con síndrome meningoencefálico. Mujer de 49 años, con antecedente de AR de 5 años de evolución, en tratamiento con metotrexato 15 mg semanales, y prednisona 15 mg/día, ingresa en el servicio de urgencias por cuadro de 4 días de evolución, consistente en cefalea occipital intensa tipo picada, progresiva, lenguaje incoherente, desorientación, con olvidos frecuentes, somnolencia, y en las últimas 24 h, fiebre no cuantificada. Al examen neurológico se encontraba marcadamente despistada, memoria, juicio y cálculo alterado y con hiperestesia ocular. Los exámenes de laboratorio mostraron: velocidad de sedimentación globular: 63 mm/h; proteína C reactiva: 8,3 mg/dl; glucosa: 353 mg/dl, y sodio: 134 mg/dl. Se consideró inicialmente como síndrome meningoencefálico. Se realizó punción lumbar, en la que se encontró una presión de apertura de 31 cmH<sub>2</sub>O, glucosa menor de 20 mg/dl, proteínas de 111 mg/dl, leucocitos 14 mm<sup>3</sup>, neutrófilos 16%, linfocitos 84%,

**Tabla 1**  
Infecciones por criptococo reportadas en pacientes con artritis reumatoide

Edad/género	Sitio de infección	Medicamentos	Comorbilidad/ desenlace	Referencia
65/M	Pulmonar	MTX, HXQ, Infl	No/curación	Shrestha et al. (2004)
44/M	Pulmonar	Pred, MTX, Lefl, Infl	No/curación	Starrett et al. (2002)
69/M	Pulmonar	Pred, MTX, Infl	DM2/curación	True et al. (2002)
47/F	Pulmonar	Pred, Infl	No/curación	Arend et al. (2004)
61/M	Pulmonar	Pred, MTX, Lefl, Infl	No/curación	Hage et al. (2003)
67/F	Meninges	Pred, MTX, Infl	No/curación	Muñoz et al. (2007)
82/F	Pulmonar/ meninges	Pred	?/muerte	Tajiri et al. (2009)
80/M	Piel/diseminada	MTX, Pred	ERC/muerte	Díaz et al. (2010)
74/M	Piel	Pred	DM2/curación	Moosbrugger et al. (2008)
58/F	Piel	MTX, HXQ, Adal	Trauma	Morgan et al. (2008)
49/F	Encéfalo-meninges	MTX, Pred	DM2 de novo/en tratamiento	Trillos et al. (2012)
70/M	Encéfalo-meninges	Infl, Ritux, Pred, MTX	No	Wingfield et al. (2011)
Edad promedio: 63,8	Pulmonar: 50%	MTX: 75%; Pred: 75% Infl:	DM2: 16%; ERC: 8,3%	Porcentaje de pacientes según variables
	Piel: 16%	50%; Lefl: 16% HXQ: 16%;		
	Meninges: 16%	Adal: 8,3% Biológicos: 66%		
	Diseminada: 8,3%			

Adal: adalimumab; DM2: diabetes mellitus tipo 2; F: femenino; HXQ: hidroxiquina; Infl: infliximab; Lefl: leflunomida; M: masculino; MTX: metotrexato; Pred: prednisona; Ritux: rituximab.

Fuente: basado en Muñoz et al. (2007)<sup>7</sup>.